THESIS BERLIN 1927

Lane Medical Library

Aus der T. Medizinischen Universitäts-Klinik der Charité in Berlin
(Direktor: Geh. Medizinal-Rat Prof. His)

Das Blutbild bei der Vergiftung mit chlorsaurem Kali

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Walter Eberhardt
Arzt, aus Potsdam

Tag der Promotion: 20. 11. 1927

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

330

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Grotjahn

Referenten:

Prof. Dr. Schilling

Prof. Dr. His

Ich widme diese Arbeit meinen lieben Eltern

Das chlorsaure Kali ist ein Blutgift. Die Folgen seiner Wirkung bestehen hauptsächlich in Hämolyse, Methämoglobinbildung und in Veränderungen der roten und weißen Blutbilder. Der Zusammenhang dieser Einzelwirkungen und ihre Abhängigkeit voneinander ist jedoch bisher nicht hinreichend bekannt. Nach Marchand (5) und Huber (38) laufen Blutkörperchenveränderungen und Farbstoffumwandlung nebeneinander her und sind nicht kausal verknüpft; Friedstein (34) und Nickel (46) stellen auf Grund ihrer Tierversuche fest, daß schwere morphologische Erythrozytenveränderungen (Innenkörperbildung) vorhanden sein können, ohne daß eine Spur von Methämoglobinbildung oder sonstiger Umwandlung des Blutfarbstoffs zu bemerken ist. Dagegen verursacht das Kali chloricum nach Minich (23) anfangs Methämoglobinämie, später Zerfall der roten Blutkörperchen, und auch Lehnert (41) ist der Ansicht, daß im akuten Stadium der Vergiftung Methämoglobinbildung, dann erst Hämolyse und mikroskopisch sichtbare Veränderungen der roten Blutkörperchen zu finden sind. Jedenfalls steht fest, daß sowohl durch die Umwandlung des Oxyhämoglobins in das zur Atmung untaugliche Methämoglobin als auch durch Hämolyse eine starke Blutkörperchenzerstörung und Anämie erzeugt wird, Marchand (5), Friedstein (34), Hirschfeld (48). Die Zerfallsmassen der roten Blutkörperchen häufen sich in Milz und Knochenmark an und werden durch die Nieren ausgeschieden. Dabei kommt es häufig zur Verstopfung der Nierenkanälchen und zur Urämie, Marchand (5), Rost (50), wenn die Anämie noch nicht stark genug war, um den Tod zu verursachen.

Die Wirkung des chlorsauren Kalis auf das rote Blutbild tritt nicht schnell hervor. Eine Herabminderung der Zahl oder morphologische Veränderung der Erythrozyten ist am ersten Tage nach der Vergiftung meist noch nicht festzustellen, Affanassiew (4), Jacob (17). Bei den zur Gesundung führenden Fällen sind die schwersten Blutveränderungen am dritten oder vierten Tage nach der Vergiftung zu finden, Hirschfeld (26) u. a.,

während in den tödlich verlaufenden Fällen diese Erscheinungen bis zum Ende an Intensität zunehmen, Brandenburg (15), Lange (30), Gaisböck (40). Die Mehrzahl der Autoren hat eine starke Verminderung der Erythrozytenzahl beobachtet. Afanassiew (4) fand 3 bis 2 Millionen, in einem Falle am sechsten Tage 1,5 Millionen; Brandenburg (15) in den sieben Tagen nach der Vergiftung 4,3 bis 1,6 Millionen; Jacob (17) am zweiten bis vierten Tage 4,4 bis 2,2 Millionen; Lange (30) am dritten bis fünften Tage 2,6 bis 2 Millionen und Gaisböck (40) 2,9 bis 2,4 Millionen Erythrozyten. Eine Ausnahme bilden, wenn man von Meyer (12) absieht, dessen Angaben sehr dürftig sind, nur Rieß (2) der eine mäßige Anämie, und Günther (47), der 4,1 Millionen Erythrozyten fand, sowie Weichselbaum und Herz (28), die 6,3 Millionen normale rote Blutkörperchen feststellten. Es ist auffällig, daß gerade in diesen Fällen starke Veränderungen des weißen Blutbildes erkannt wurden, worauf weiter unten noch näher eingegangen werden soll.

Eine weitere Folge der Giftwirkung wird an der Form und Größe der Erythrozyten bemerkbar. Teils durch degenerative Mißbildung, teils wohl auch durch erhöhte Verletzlichkeit der roten Blutkörperchen, Schilling (49) kommt es zur Poikilozytose, allerdings meist nur mäßigen Grades, Rieß (2, 27), Mittenzweig (6), Sudeck (8), Markwald (14), Brandenburg (15), Jacob (17), Lange (30), Lehnert (41). Auch Anisozytose, hauptsächlich im Sinne der Mikrozytose ist häufig beobachtet worden, Rieß (2, 27), Marchand (5), Mittenzweig (6), Brandenburg (15), Jacob (17), Kunkel (20), Gaisböck (40). Es handelt sich um kleine, kuglige, scheinbar hyperchrome Erythrozyten, wie sie Naegeli (43) beim hämolytischen Ikterus sah, degenerative Formen infolge einer Blutdissolution, Friedstein (34), Zellen, die wegen Schwäche ihrer Stützsubstanz in die prähämolytische, rundlichere Form übergegangen sind, Schilling (44).

Die durch das chlorsaure Kali hervorgerufene Hämolyse führt zu einer hochgradigen Hämoglobinverarmung der Erythrozyten. Je nach dem Grade der Giftwirkung entstehen mehr oder weniger zahlreiche farblose oder blasse, fast entfärbte Blutkörperchen, sogenannte „Schatten", die auch teilweise als farblose Ringe

mit dunklerer Grenzlinie erscheinen, Rieß (2, 27), Bohn (3), Afanassiew (4), Marchand (5), Mittenzweig (6), Markwald (14), Jacob (17), Jaksch (18), Kunkel (20), Körmöczi (25), Lange (30), Huber (38), Gaisböck (40), Lehnert (41), Nickel (46), Hirschfeld (48). Gaisböck (40) fand eine Abnahme des Hämoglobingehaltes bis auf 45 % und 33 % und eine Verminderung des Färbeindex bis auf 0,5.

Eine charakteristische und deshalb diagnostisch sehr wertvolle morphologische Veränderung der Erythrozyten bei der Vergiftung mit Kali chloricum ist das Auftreten der sogen. hämoglobinämischen Innenkörper. Rieß (2) war der erste, der sie beschrieb. Er stellte fest, daß „ein Teil der roten Blutkörperchen nur Reste seines farbigen Inhalts in Form kleiner, meist rundlicher, hämoglobingefärbter Kügelchen und Körnchen enthielt und daß ähnliche Gebilde auch reichlich frei im Serum zerstreut lagen". Dieser Befund ist dann in sehr vielen anderen Fällen bestätigt worden, Marchand (5), Mittenzweig (6), Jacob (17), Kunkel (20), Körmöczi (25), Hirschfeld (26, 48), Rieß (27), Lange (30), Huber (38), Gaisböck (40), Lehnert (41), Nickel (46). Diese Innenkörper werden meist als kleine Kügelchen oder rundliche Körnchen bezeichnet, die sich in der Umgebung des Erythroplasma als stark lichtbrechende, besonders gefärbte Gebilde abheben und die einzeln oder in kleiner Zahl verstreut, stets nur in farblosen, ausgelaugten, roten Blutkörperchen oder auch außerhalb der Zellen vorkommen. Sie erschienen immer erst zwei bis drei Tage nach der Vergiftung und verschwanden in den günstig verlaufenden Fällen drei bis vier Tage später wieder, Rieß (2), Afanassiew (4), Jacob (17), Hirschfeld (26), Lange (30), Gaisböck (40). Mehrere Jahre nachdem Rieß (2) zum erstenmal Innenkörper beschrieben hatte, stellte es sich heraus, daß dieselben Gebilde auch bei ähnlichen exogen toxischen Anämien in gleicher Weise auftreten, Heinz (9), Huber (10), Ehrlich (11), v. Limbeck (13), Ehrlich und Lindenthal (16), Schmauch (19), Schwalbe und Solley (22), Friedstein (34) u. a.. Von Ehrlich bekamen sie den Namen „hämoglobinämische Innenkörper". Heinz (9) wies darauf hin, daß sie sich mit basischen Farbstoffen (Methylviolett) vital intensiv blau färben und nannte sie „Blau-

körper". Was die von Schmauch (19) beschriebenen Einschlußkörper anbetrifft, so handelt es sich wohl in der Hauptsache um hämoglobinämische Innenkörper, die er aber im fixierten Präparat mit Jollykörpern (Kernkugeln) verwechselt hat.

Ueber das Wesen der Innenkörper, die Art ihrer Entstehung und ihre Zusammensetzung liegen recht zahlreiche Arbeiten vor. Die Ansicht, daß es sich um Reste normalen Hämoglobins, Rieß (2, 26), Mittenzweig (6), Kunkel (20), oder um durch mechanische Veränderung des Stromas — durch festeren Zusammenschluß der übrig bleibenden Stromareste — widerstandsfähig gewordene Hämoglobinreste handelt, Krönig (31), Huber (38), ist durch spätere Untersuchungen widerlegt worden. Ebenso abwegig ist die Meinung, die Innenkörper seien als Kernreste Schmauch (19), Schwalbe und Solley (22), Rost (33), oder als Vorstufe des Blutplättchens, Schwalbe und Solley Loewit (29), aufzufassen. Sehr naheliegend ist die Annahme einer partiellen Schädigung der Erythroplasma, Heinz (9), v. Limbeck (13), Friedstein (34), und sehr bemerkenswert sind die Untersuchungen, durch die festgestellt ist — wie es schon Ehrlich vermutete —, daß die Innenkörper aus chemisch verändertem und dadurch widerstandsfähigerem Hämoglobin — allerdings nicht aus Methämoglobin, Kunkel (39), Lehnert (41) — bestehen, Hartwich (36), Pappenheim und Suzuki (37), Kunkel (39), Lehnert (41), welches sich dann mit dem Stromalipoid innig verbinden und so der Hämolyse entgehen soll, Pappenheim und Suzuki (37), Kunkel (39). Jedoch wird die scharfe Begrenzung der Innenkörper und ihre charakteristische Anordnung im Erythroplasma, sowie vor allem auch die Feststellung Friedsteins (34), daß Innenkörperbildung nur in viro und mit Hilfe einer vitalen Zellfunktion möglich ist, erst durch Schilling (32, 44), erklärt, der im Rahmen seiner Zelltheorie des Erythrozyten den Innenkörper von einer Archoplasmastruktur, dem sogen. Kapselkörper ableitet. Dieses Gebilde sei schon im normalen Erythrozyten, allerdings nicht so leicht nachweisbar vorhanden und werde durch pathologische Einflüsse in seiner Substanz chemisch verändert und gleichzeitig morphologisch so resistent, daß er dann leicht darzustellen sei. Bei der Entstehung der Innenkörper sei ein Zusammenwirken von Regeneration und Dege-

neration anzunehmen, eine Schädigung jugendlicher Regenerationsformen. Das Ergebnis der Untersuchungen Müllers (42), wonach eine Verbreitung der Lipoide auf der Oberfläche der Innenkörper vorliegt, spricht u. a. auch durchaus für das Vorhandensein eines Kapselkörpers.

Da die Innenkörper in den ersten Tagen ihres Auftretens noch sehr empfindlich sind, ist zu ihrer technischen Darstellung zunächst die Supravitalfärbung (am besten mit Nilblau oder Methylviolett) viel geeigneter als die Färbung des fixierten Ausstrichpräparates, Schilling (32), Friedstein (34). Auch im „dicken Tropfen" sind sie, vor allem am Rande, als zartbläuliche Kügelchen deutlich sichtbar, Schilling (45).

Die ursprünglich in den Erythrozyten vorhandenen Innenkörper treten später ins Plasma aus und bilden dann einen Teil der Schistozyten, Friedstein (34). Erythrocytentrümmer, Schistozyten, hat man als Ausdruck der Hämoglobinschädigung und des Blutzerfalls bei Vergiftungen mit chlorsaurem Kali häufig beobachtet, Bohn (3), Landerer (7), Jaksch (18), Gaisböck (40) u. a.

Als sicheres Zeichen einer gesteigerten Regeneration bei Reizung des myeloischen Systems ist vermehrte Polychromasie und auch basophile Punktierung in mehreren Fällen von Vergiftung mit Kali chloricum beschrieben worden, Lange (30), Gaisböck (40). Gewöhnlich traten diese Erscheinungen schon zwei Tage nach der Vergiftung auf, erreichten am dritten und vierten Tage ihren Höhepunkt und verschwanden dann allmählich wieder. Auch kernhaltige Erythrozyten vom Normoblastentypus sind als Folge der Anämie in wechselnder Zahl (bis 6 auf 100 Leukozyten) gesehen worden, Mittenzweig (6), Körmöczi (25), Hirschfeld (26, 48), Lange (30), Gaisböck (40), Lehnert (41).

Polychromasie, die basische Färbbarkeit des Erythrozyten, ist durch die Erhaltung einer jugendlichen Protoplasmasubstanz begründet, Schilling (32). Basophile Punktierung, die eigentlich nur bei toxisch zu erklärenden Blutschädigungen zahlreicher vorkommt, ist substantiell identisch mit Polychromasie. Man muß sie als morphologische Modifikation einer basischen Jugendsubstanz der Erythrozyten, entstanden durch Einwirkung pathologi-

scher Störungen der Blutbildung oder Plasmazusammensetzung, und als eine krankhafte (oder embryonale) Form der Regeneration, als Regeneration mit degenerativem, pathologischem Einschlag ansehen, Schilling (32, 44).

Von den Veränderungen der weißen Blutbilder bei der Vergiftung mit chlorsaurem Kali ist eine regelmäßig auftretende Hyperleukozytose am längsten bekannt. Wenn man von den Fällen absieht, in denen die Gesamtzahl der Leukozyten nur schätzungsweise angegeben und als gering, stark oder sehr stark vermehrt bezeichnet wird, Hofmeier (1), Rieß (2, 27), Mittenzweig (6), Markwald (14), Jaksch (18), Huber (38), Lehnert (41), Nickel (46), Hirschfeld (48), hält sich die Leukozytenzahl gewöhnlich etwa zwischen 20 und 50 Tausend, Afanassiew (4), Brandenburg (15), Hirschfeld (26), Weichselbaum und Herz (28), Lange (30), Grünfelder (35), Gaisböck (40), Günther (47), erreicht in einem Falle sogar 80 Tausend, Jacob (17).

Diese Hyperleukozytose war stets am stärksten bei der ersten Untersuchung und wurde immer in den folgenden Tagen nach und nach geringer, während die Anämie gewöhnlich zunahm. Jedenfalls ist der Grad der Leukozytenvermehrung nicht vom Grade der Anämie abhängig, und ist bei geringer Anämie manchmal starke Hyperleukozytose vorhanden, z. B. Rieß (2, 27): mäßige Anämie — sehr starke Hyperleukozytose (etwa das Zehnfache der Norm).

Günther (47): 4,1 Millionen Erythrozyten — 44 Tausend Leukozyten, Weichselbaum und Herz (28): 6,3 Millionen Erythrozyten — 18 Tausend Leukozyten.

Ueber die Veränderung der Differential-%-Zahlen der Leukozyten gibt er neben einigen Aeußerungen wie „Vermehrung vorwiegend oder fast ausschließlich der Neutrophilen“ oder „spärliche Eosinophile und Lymphozyten“, Afanassiew (4), Mittenzweig (6), Hirschfeld (26), Lange (30), Grünfelder (35), Gaisböck (40), Lehnert (41), auch genaue Zahlenangaben und zwar bei

Körmöczi (25):

Neutrophile	80 %
Mononukleäre ohne Körnung	20 %

Eosinophile —
Mastzellen —

Weichselbaum und Herz (28):
Neutrophile 92 %

Lange (30), der bei an sechs aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführten Untersuchungen durchschnittlich fand:
Neutrophile 78 %
Kleine Lymphozyten 14 %
Gr. Mononukleäre u. Uebergangsformen 7 %
Eosinophile 1 %
Mastzellen 1 %

Gaisböck (40), der bei zwei innerhalb von drei Tagen angestellten Untersuchungen durchschnittlich fand:
Neutrophile 87 %
Kleine Lymphozyten 5 %
Gr. Mononukleäre u. Uebergangsformen 7 %
Eosinophile 0 — 0,2 %
Mastzellen —

Günther (47):
Neutrophile 87 %
Lymphozyten 3 %
Gr. Mononukleäre und Uebergangsformen 10 %
Eosinophile —
Mastzellen —

Man kann also zusammenfassend als gemeinsames Ergebnis dieser Untersuchungen ansehen: Fehlen der Mastzellen, Eosinopenie bis zur Aneosinophilie, mehr oder weniger starke Neutrophilie und dadurch bedingte Lymphozytopenie — im ganzen ein Befund, der nicht überraschend ist. Das Absinken oder Verschwinden der Eosinophilen ist nur ein Beispiel für die bekannte große Empfindlichkeit dieser Zellen gegenüber Intoxikationen; Verminderung der Basophilen läuft häufig der Eosinopenie parallel; regenerative Neutrophilie wird auch bei anderen schweren Vergiftungen gefunden und ist natürlich immer von einer relativen Lymphozytopenie begleitet, Schilling (49).

Auf eine Verschiebung der neutrophilen Kernbilder ist bisher nicht genügend geachtet worden. Es liegen allerdings einige Angaben vor, die darauf hinweisen. So hatte

Jacob (17) „fast ganz“ den Eindruck „des Bildes der Leukämie“, Hirschfeld (26) sah „auch Myelozyten“ und Huber (38) „reichlich Jugendformen“. Und so hat Lange (30) unter den Neutrophilen 1,5 %, Günther (47) 0,3 % Myelozyten, Gaisböck (40) das Auftreten reichlicher, im peripheren Blute abnormer Knochenmarkselemente — und zwar 5 % typischer neutrophiler Myelo-, Promyelo- und Mastmyelozyten — festgestellt.

Die Hyperleukozytose mit der regenerativen Neutrophilie und der Ausschwemmung unreifer Zellen läßt sich nur durch intensiven Reiz des myeloischen Systems erklären. Sie ist nicht einfach als Parallelreaktion der Erythropoese aufzufassen. Auch die Deutung Hirschfelds (26), es handle sich hierbei um einen reaktiven Vorgang zwecks Fortschaffung der zugrundegegangenen Erythrozyten, ist wohl unmöglich, da der Grad der Hyperleukozytose zu dem des Blutzerfalls und der Anämie in keinerlei Beziehung zu stehen scheint. Man muß m. E. vielmehr annehmen, daß das Gift ohne Umwege direkt auf den leukopoetischen Apparat einen Reiz ausübt.

Von den übrigen Erscheinungen im weißen Blutbild ist Phagozytose von Innenkörpern und Erythrozytentrümmern durch Monozyten und auch durch Neutrophile in verschiedenem Maße beschrieben wurden Jacob (17), Hirschfeld (26, 48), Lange (30), Huber (38), Lehnert (41). Dagegen haben Weichselbaum und Herz (28) und Gaisböck (40) keine Phagozytose erkennen können. Die Anschauung Krönigs (30), wonach die Methämoglobinbildung in den Leukozyten stattfindet, nachdem sie Innenkörper in sich aufgenommen haben, erscheint zum mindesten sehr unwahrscheinlich; auch Lehnert (41) hat das schon bestritten.

Ueber Strukturveränderungen der weißen Blutkörperchen sagt Jacob (17), daß die meisten gequollen (auch Krönig (30)), ihre Kerne verwaschen aussehen und daß große Massen neutrophiler Körner extracellulär liegen. Hirschfeld (26, 48) fand auch Veränderungen der neutrophilen Granula, die er mit Quellung, Verklumpung und Zerfall bezeichnet und fügt noch andere Strukturanomalien und Degenerationszeichen hinzu, nämlich Neutrophile mit Kugelkernen (von Gaisböck (40) bestätigt), d. h. mehreren kugelrunden, strukturlosen, intensiv gefärbten Kernen, durch de-

ren Zerfall dann ganz kleine und kernige Neutrophile entstehen sollen, die er mit den Pseudolymphozyten Ehrlichs identifiziert. Diese von Hirschfeld (26, 48) angegebenen Veränderungen sind durch Weichselbaum und Herz (28), Lange (30) und Lehnert (41) nicht nachweisbar wiedergefunden und in anderen Fällen überhaupt nicht erwähnt worden, so daß man sie wohl nicht als typische Folgen der Kali chloricum-Vergiftung ansprechen kann.

Die nun folgenden Tierversuche wurden unternommen, um besonders die Veränderungen der Leukozyten Differential-%-Zahlen und vor allem die Verschiebung der neutrophilen Kernbilder bei der Vergiftung mit chlorsaurem Kali nachzuprüfen und festzulegen.

Es wurden zunächst ein Meerschweinchen und ein Kaninchen vergiftet und zwar durch Eingeben einer 5—6%igen Lösung des Cali chloricum mit der Schlund- oder Magensonde.

Meerschweinchen. Gewicht 360 g.

Tag Stunde	Hb	Erythrozyten-Gesamtzahl	Leukozyten-Gesamtzahl	Basophile	Eosinophile	Neutrophile: Jugendliche	Neutrophile: Stabkernige	Neutrophile: Segmentkernige	kl. Lymphozyten	gr. Lymphozyten	Monozyten	Kurloffzellen	Dicker Tropfen P. und B. P.
5. 1. 9^{45}	100	6.070.000	10.500	—	3	—	3	47.5	32.5	10.5	1.5	2	
10^{00}	0.6 g	Kali chloricum pro kg											
12^{30}				—	—	—	2.5	41	41	14.5	0.5	0 5	
3^{00}				0.5	1	—	8.5	59.5	24	5.5	0.5	0.5	
8^{00}				0.5	—	—	3	47	41.5	7.5	0.5	—	
6. 1. 4^{00}	100	5.390.000	9.000	0.5	1	—	3.5	53	32	8	1.5	0.5	
7. 1. 1^{80}				—	—	0.5	2	43.5	41.5	9	1	2.5	
12. 1. 9^{80}	90	5.950.000	16.300	—	0.5	—	2.5	51.5	38	6	0.5	1	
10^{00}	1.4 g	Kali chloricum pro kg											
12^{00}				—	0.5	—	2	55	33	8.5	1	—	
2^{00}				—	1.5	—	1.5	52.5	30.5	12	0.5	1.5	
4^{00}				—	0.5	—	3	53.5	34.5	6.5	1	1	
13. 1. 4^{00}	90	5.075.000	15.500	—	1.5	—	1	47	42.5	7.5	0.5	—	
14. 1. 9^{00}				—	0.5	—	0.5	43	46	8	1	1	

In steigendem Maße Polychromasie und basophile Punktierung.

Kaninchen. Gewicht 2 kg.

24. 1. 2^{80}	65	5.035.000	13.200	—	0.5	—	7	52	34.5	5.5	0.5		
3^{00}	1.6 g	Kali chloricum pro kg											
6^{00}				—	0.5	—	9	64	24	2.5	—		
25. 1. 9^{00}				1.5	0.5	—	8.5	41	42	6	0.5		
12^{00}				—	1	—	9	44.5	41	3.5	1		
3^{00}	55	6.015 000	12.200	—	0.5	—	8	51.5	36.5	3	0.5		
26. 1. 9^{00}				0.5	1	—	8.5	41.5	45.5	2.5	0.5		

In steigendem Maße Polychromasie und basophile Punktierung.

Die in diesen beiden Versuchen erhobenen Blutbefunde lassen keine erheblichen Veränderungen erkennen; auffallend ist höchstens die Verminderung bezw. das zeitweise Fehlen der Eosinophilen beim Meerschweinchen, die bei diesem fünf Stunden nach der ersten Vergiftung (am 5. 1. 3 Uhr) festgestellte Neutrophilie mit geringer Kernverschiebung, die beim Kaninchen schon drei Stunden nach der Vergiftung (am 24. 1. 6 Uhr) auftretende Neutrophilie und die bei beiden Tieren im Vergleich zur Norm etwas vermehrte Polychromasie und basophile Punktierung.

Da Pflanzenfresser für chlorsaures Kali nur wenig empfindlich sind, Heinz (24), wurden die Versuche fortgesetzt, die für dieses Gift ungefähr dieselbe Empfindlichkeit haben sollen wie der Mensch (Heinz (24).

Vom 14. 2. bis 24. 2. wurde viermal vergeblich der Versuch gemacht, einen Hund mit Kali chloricum zu vergiften. Einmal wurden 0,3 g pro kg, beim zweitenmal 0,5 g pro kg in Substanz mit Fleisch verfuttert, beim drittenmal 1 g pro kg in Lösung mit der Sonde gegeben. Jedesmal trat kurz nach der Gabe Erbrechen auf, wodurch sich das Tier wieder von dem Gift befreite. Fünfzehn während dieser Zeit angestellte Blutuntersuchungen waren erfolglos. Die Schwankungen im Hämoglobingehalt, in den Erythrozyten- und Lymphozyten — Gesamtzahlen, sowie in den Differential-%-Zahlen und im „dicken Tropfen"-Befund lagen innerhalb normaler Grenzen. Es wurde nun versucht, dem Tiere eine etwa 8 %ige Lösung chlorsauren Kalis intravenös zu injizieren. Aber auch dies mißlang. Als erst wenige ccm eingespritzt waren, starb der Hund unter krampfartigen Zuckungen.

Einem zweiten Hunde wurde das Kali chloricum wieder in Lösung mit der Magensonde gegeben und zwar dreimal in steigenden Dosen (0,5 bis 1,5 g pro kg) mit sechs und sieben Tagen Zwischenraum. Auch dieses Tier erbrach jedesmal nach der Gabe, allerdings nicht so schnell wie der erste Hund, sondern erst nach zehn bis fünfzehn Minuten. Da das chlorsaure Kali rasch resorbiert wird, Rost (50), erfolgen doch leichtere Vergiftungen.

Dunkelbraune Hündin. Gewicht 15 kg.

Tag Stunde	Hb	Erythrozyten-Gesamtzahl	Leukozyten-Gesamtzahl	Basophile	Eosinophile	Neutrophile: Jugendliche	Neutrophile: Stabkernige	Neutrophile: Segmentkernige	kl. Lymphozyten	gr. Lymphozyten	Monozyten	Dicker Tropfen P. und B. P.
10. 5. 8^{45}	95	8.250.000	13.000	—	12.5	2	6.5	59	15	4	1	(+)
9^{00}	0.5 g	Kal. chlor. pro kg										
3^{00}				—	2.5	3	18.5	67	8.5	0.5	—	+
9^{00}				—	1.5	2	19	66.5	9.5	1	1.5	(+)
11. 5. 9^{00}	90	8.030.000	15.000	—	4	3.5	16	62	12	2.5	—	+½
3^{00}				—	1	3.5	21.5	66.5	6.5	0.5	0.5	+½
9^{00}				—	0.5	4	17.5	70	6.5	1	0.5	+
12. 5. 9^{00}	90	8.300.000	13.700	—	3	2.5	20.5	63.5	9.5	0.5	0.5	++
3^{00}				0.5	1.5	4.5	23.5	64.5	4	1	0.5	++
13. 5. 9^{00}	85	7.550.000	11.700	—	5.5	3.5	16.5	65.5	7.5	1	0.5	+++
14. 5. 3^{00}	95	8.250.000	12.800	—	3.5	3	12	71.5	8.5	1.5	—	++++
16. 5. 2^{30}	95	8.460.000	11.300	—	2	1.5	12.5	73	9.5	1.5	—	++
3^{00}	1 g	Kal. chlor. pro kg										
17. 5. 9^{00}				—	5	2	17	62	10.5	2.5	1	++½
3^{00}	90	7.810.000	17.600	—	3.5	3	16.5	62	12.5	2.5	—	++½
18. 5. 3^{00}	85	7.280.000	18.400	—	2.5	2	19	66	6.5	3	1	++++
19. 5. 3^{00}	85	7.380.000	19.300	—	2	4	18.5	66.5	6.5	2	0.5	++½
20. 5. 3^{00}	90	8.110.000	13.200	—	3	5.5	15	64	11.5	0.5	0.5	++½
21. 5. 3^{00}	90	7.820.000	12.000	—	5	2.5	14.5	62.5	12	1.5	2	++++
23. 5. 2^{45}	90	7.640.000	10.800	—	2	4	18	59	14.5	2	0.5	+½
3^{00}	1.5 g	Kal. chlor. pro kg										
24. 5. 9^{00}				—	4	1	25	59.5	9	0.5	1	+½
3^{00}	80	7.420.000	14.900	—	3.5	1.5	23	65	6.5	—	0.5	++

Wenn auch die geringen Giftmengen nicht genügten, um Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl erheblich zu beeinflussen oder gar Innenkörper auftreten zu lassen, so ist doch zweifellos eine deutliche Einwirkung auf Leukozytengesamtzahl, Differential-%-Werte und neutrophiles Kernbild und auf die Erythrozytenregeneration (P. und B. P.) vorhanden. Die Befunde ergaben: schon wenige Stunden nach der Vergiftung einsetzende Hyperleukozytose, Neutrophilie mit Verschiebung des Kern-

bildes, Lympho- und Eosinopenie sowie erheblich vermehrte Polychromasie und basophile Punktierung, die am vierten bis fünften Tage nach der Vergiftung ihren Höhepunkt erreichten.

Aber der Versuch, auch einmal eine schwerere Vergiftung zu erzeugen, war immer noch nicht gelungen. Es wurde deshalb einem dritten Hunde das chlorsaure Kali zunächst in Substanz, und zwar in Gelatinekapseln eingeschlossen, per os gegeben. Nach etwa fünfzehn Minuten trat wieder lebhaftes Erbrechen ein; wahrscheinlich waren die Kapseln durch den hohen Säuregehalt des Magensaftes beim Hunde schon frühzeitig gelöst worden. Um alle diese Schwierigkeiten zu umgehen und um nochmals einen neuen Weg der Einverleibung des Giftes zu versuchen, wurde sechs Tage später eine sterile 8 % ige Lösung (1,5 g pro kg) subkutan an zwei Stellen im Rücken injiziert. Leider trat auch hierbei nicht der gewünschte Erfolg ein. Das Allgemeinbefinden des Hundes verschlechterte sich schnell; er stand kaum von seinem Lager auf und nahm nur wenig Nahrung zu sich. In der Umgebung der Injektionsstellen, besonders nach dem Bauche zu fortschreitend zeigte sich in den ersten beiden Tagen nach der Vergiftung Haarausfall und bräunliche Verfärbung der Haut. Am dritten und vierten Tage kam es zu schmutzig-grau-bräunlichen, übelriechenden Nekrosen, die mehr und mehr in die Tiefe drangen. Am vierten Tage nach der Vergiftung wurde der Hund mit Rücksicht auf seinen aussichtslosen Zustand getötet.

Hellbrauner Hund. Gewicht 16 kg.

Tag Stunde	Hb	Erythrozyten-Gesamtzahl	Leukozyten-Gesamtzahl	Basophile	Eosinophile	Neutrophile: Jugendliche	Neutrophile: Stabkernige	Neutrophile: Segmentkernige	kl. Lymphozyten	gr. Lymphozyten	Monozyten	Dicker Tropfen P. und B. P.
16. 8. 2^{45}	100	8.400.000	8.800	—	9.5	1	11	49.5	23.5	4.5	1	(+)
3^{00}	1.5 g	Kal. chlor. pro kg in Kapseln										
17. 8. 3^{00}	100	8.510.000	12.900	—	6	3	20	57.5	10.5	1.5	1.5	+
22. 8. 2^{45}	100	9.120.000	9.250	—	6.5	2	8	66	16	—	1.5	(+)
3^{00}	1.5 g	Kal. chlor. pro kg subcut.										
23. 8. 3^{00}	100	9.140.000	20.100	—	—	—	34	56	7.5	1.5	1	(+)
24. 8. 3^{00}	100	8.990.000	23.150	—	1	6.5	47.5	39	4	2	—	+
25. 8. 3^{00}	100	8.880.000	25.200	—	0.5	12.5	42	38	2.5	3	1.5	(+)
26. 8. 3^{00}	100	8.440.000	27.600	—	1.5	13	51.5	32	1	1	—	(+)

Die Blutbefunde lassen an den Erythrozyten keinerlei Veränderungen erkennen, und es ist deshalb wohl anzunehmen, daß die in diesem Falle beobachtete starke Hyperleukozytose, die Eosinopenie, Neutrophilie mit Linksverschiebung und die Lymphozytopenie eher auf die sekundären pathologischen Vorgänge an den Injektionsstellen, als auf die primäre Giftwirkung zurückzuführen sind.

So ist es in der Tat gar nicht leicht im Tierversuch schwere Kali chloricum-Vergiftungen zu erreichen und durchaus verständlich, daß Friedstein (34) bei Untersuchung der roten Blutbilder „nach mehreren Vorversuchen auf chlorsaures Kali verzichtet" hat. Nichtsdestoweniger ist selbst bei den leichtesten Vergiftungen ein deutlicher Einfluß auf Leukozytengesamtzahl, Differential-%-Werte und neutrophiles Kernbild nicht zu bestreiten und somit das weiße Blutbild ein viel feineres Reagens auf Vergiftung mit Kali chloricum als das rote.

Wenn man nun die vorliegenden Literaturangaben und die Ergebnisse der Tierversuche zusammenfaßt, dann ist das Blutbild bei der Vergiftung mit chlorsaurem Kali vollständig. Wir finden also, um es zu wiederholen, im roten Blutbild:

Anämie mit Aniso-, Poikilo- und Schistozytose, Hypochromasie, hämoglobinämische Innenkörper, Normoblasten, vermehrte Polychromasie und basophile Punktierung; im weißen Blutbild: Hyperleukozytose, Verminderung der Basophilen und Eosinophilen bis zur Aneosinophilie, Neutrophilie mit Linksverschiebung des Kernbildes und relative Lymphozytopenie, und es soll zum Schluß nochmals betont werden, daß diese Veränderungen des weißen Blutbildes schneller und regelmäßiger vorhanden sind und sich außerdem oft einfacher erkennen lassen als die Erythrozyten-Veränderungen und darum ganz sicher in manchen Fällen einen großen diagnostischen Wert haben.

Auch an dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. V. Schilling für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung dabei meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. *Hofmeier:* Ein Beitrag zur Kasuistik der Vergiftungen mit chlors. Kali. Deutsche Med. Wochenschrift 1880 Nr. 38 und 39.
2. *Rieß:* Ueber Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Berliner klin. Wochenschrift 1882 Nr. 52.
3. *Bohn:* Tödliche Vergiftung durch Kali chloricum. Deutsche Med. Wochenschrift 1883 Nr. 33.
4. *Afanassiew:* Ueber pathol. anat. Veränderungen bei der Vergiftung mit chlors. Kali. Petersburger russ. Inaug.-Dissert. 1885. Zitiert durch *Winogradow:* Zur Frage der Kali chloricum-Vergiftung. Virchows Archiv Bd. 190. 1907.
5. *Marchand:* Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv für experim. Pharmakologie 1887 Bd. 22 und 23.
6. *Mittenzweig:* Ueber das Auftreten kernhaltiger roter Blutk. bei der Vergiftung mit Cali chloricum. Zeitschrift für Medizinalbeamte 1888.
7. *Landerer:* Ueber Intoxikation mit chlarsaurem Kali. Archiv für klin. Medizin 1890 Bd. 47.
8. *Sudeck:* Ueber Vergiftung durch Kali chloricum. Inaug.-Dissertation Würzburg 1890.
9. *Heinz:* Morphologische Veränderungen der roten Blutk. durch Gifte. Virchows Archiv Bd. 122. 1890.
10. *Huber:* Beiträge zur Giftwirkung des Dinitrobenzols. Virchows Archiv Bd. 126. 1891.
11. *Ehrlich:* Kongreß für Innere Medizin. Leipzig 1892.
12. *Meyer:* Ein Fall von Selbstmord mit Kali chloricum. Inaug.-Dissert. Berlin 1893.
13. *v. Limbeck:* Zur Lehre von der Nekrose der roten Blutkörperchen. Wiener klin. Wochenschrift 1893 Nr. 52.
14. *Markwald:* Ein Fall von Kali chloricum-Vergiftung. Zentralblatt für Innere Medizin 1894 Nr. 28.
15. *Brandenburg:* Beobachtungen bei einer Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Berliner klin. Wochenschrift 1895 Nr. 27.

16. *Ehrlich* und *Lindenthal:* Ein Fall von Nitrobenzolvergiftung. Zeitschrift für klin. Medizin 1896 Bd. 30.

17. *Jacob:* Ueber einen tödlichen Fall von Vergiftung mit Kali chloricum. Berliner klin. Wochenschrift 1897 Nr. 27.

18. *Jaksch:* Die Vergiftungen. Wien 1897.

19. *Schmauch:* Ueber endoglobuläre Körperchen in den Erythrozyten der Katze. Virchows Archiv Bd. 156. 1899.

20. *Kunkel:* Handbuch der Toxilogie. Jena 1901.

21. *Heinz:* Ueber Blutdegeneration und Regeneration. Zieglers Beiträge 1901 Bd. 29.

22. *Schwalbe* und *Solley:* Die morphologischen Veränderungen der Blutk. speziell bei der Toluylendiaminvergiftung. Virchows Archiv Bd. 168. 1902.

23. *Minich:* Beiträge zur Intoxikation mit chlorsaurem Kali. Deutsche Praxis 1903 Nr. 21.

24. *Heinz:* Handbuch der experim. Pathologie und Pharmakologie. 1904.

25. *Körmöczi:* referiert durch *Minich.* Folia Haematol. 1904.

26. *Hirschfeld:* Verein für Innere Medizin Berlin. Sitzung am 25. Juni 1907. Deutsche Med. Wochenschrift 1907 Nr. 29.

27. *Rieß:* Ueber Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Archiv für experim. Pharmakologie und Pathologie 1908.

28. *Weichselbaum* und *Herz:* Zwei Fälle von tödlicher Kali chloricum-Vergiftung. Wiener Med. Wochenschrift 1908. Nr. 10.

29. *Loewit:* Ueber die Membran und die Innenkörper des Säugetiererythrozyten. Zieglers Beiträge 1908 Bd. 43.

30. *Lange:* Ueber einige Blutbefunde bei Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Med. Klinik 1909 Nr. 51.

31. *Krönig:* Der morphologische Nachweis des Methämoglobin im Blut. Preuß. Akademie der Wissenschaften 1910.

32. *V. Schilling:* Arbeiten über den Erythrozyten I—VII. Archiv Folia Haematol. Bd. 11 und 14. 1911 und 1912.

33. *Rost:* Ueber Kernfärbung an unfixierten Zellen und innerhalb der lebenden Tieres. Pflugers Archiv Bd. 137. 1911.

34. *Friedstein:* Experim. Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anämie und zur Pathologie der roten Blutk. Archiv Folia Haematol. Bd. 12. 1911.

35. *Grünfelder:* Magengeschwüre durch Kali chloricum-Vergiftung. Inaug.-Dissert. München 1911.

36. *Hartwich:* Beitrag zur Kenntnis der Heinz'schen Vergiftungskörper. Archiv Folia Haematol. Bd. 13. 1912.

37. *Pappenheim* und *Suzuki:* Weitere Mitteilungen zur Kenntnis der Heinz'schen Vergiftungskörperchen. Folia Haematol. Bd. 13. 1912.

38. *Huber:* Ueber die Blutveränderungen bei Vergiftung mit chlors. Kali. Deutsche Med. Wochenschrift 1912 Nr. 41 und 42.

39. *Kunkel:* Chem. Beiträge zur Kenntnis der Substanz der hämoglob. Innenkörper. Archiv Folia Haematol. Bd. 14. 1912.
40. *Gaisböck:* Beitrag zur Hämatologie der Kali chloricum-Vergiftung. Med. Klinik 1912 Nr. 47.
41. *Lehnert:* Ueber tödliche Vergiftung mit chlorsaurem Kali bei einer Gravida. Zieglers Beiträge 1912. Bd. 54.
42. *Müller:* Ueber den sogen. Innenkörper der Erythrozyten. Zeitschrift für experim. Pathologie und Therapie 1916.
43. *Naegeli:* Blutkrankheit und Blutdiagnostik. 1919.
44. *V. Schilling:* Die Zelltheorie der Erythrozyten als Grundlage der Wertung anämischer Blutbefunde. Virchows Archiv Bd. 234. 1921.
45. *V. Schilling:* Erweiterte hämatologische Verwertung des „dicken Tropfens". Deutsche Med. Wochenschrift 1921 Nr. 29.
46. *Nickel:* Studien über die Blutwirkung der Chlorate. Inaug.-Dissert. Göttingen 1921.
47. *Günther:* Die Bedeutung der Hämatoporphyrine. Ergebnisse der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie 1922 Bd. 20.
48. *Hirschfeld:* im Handbuch des Blutes und der blutbildenden Organe von *Schittenhelm.* Bd. 1. 1925.
49. *V. Schilling:* Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1926.
50. *Rost:* im Handbuch der experim. Pharmakologie, herausgg. von *Heffter,* fortgeführt von *Heubner.* Bd. 3. 1. Hälfte. Berlin 1927.

Lebenslauf.

Ich, Walter Richard Wilhelm Eberhardt, evang. Konfession. Sohn des Rechnungsrates August Eberhardt, wurde am 3. August 1902 in Berlin geboren. Ich besuchte die Oberrealschulen zu Tegel und Steglitz und legte Ostern 1921 die Reifeprüfung ab. Im Sommer-Semester 1921 ließ ich mich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikulieren und betrieb hier während der folgenden zehn Semester meine medizinischen Studien. Im Herbst 1923 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im August 1926 das medizinische Staatsexamen. Das Praktische Jahr erledigte ich an der I. Medizinischen Klinik und an der Chirurgischen Poliklinik der Charité in Berlin und erhielt am 1. Oktober 1927 die Approbation als Arzt.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304